ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1971 — N° 61

Diagnostic Biologique des troubles de l'hémostase chez le chien

THESE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1971

DEVANT

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

VERNHES Pierre, Abel, Jacques

Né le 14 décembre 1943 à CASSAGNES-BEGONHES (Aveyron)

Jury :

Président M. J. RUFFIÉ, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs M. FLORIO, Directeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. RUCKEBUSCH, Prof. à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6
—
1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536510_0032

Diagnostic biologique des troubles de l'hémostase chez le chien

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1971 — N° 61

Diagnostic Biologique des troubles de l'hémostase chez le chien

THESE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1971

DEVANT

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

VERNHES Pierre, Abel, Jacques

Né le 14 décembre 1943 à CASSAGNES-BEGONHES (Aveyron)

Jury :

Président — M. J. RUFFIÉ, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs — M. FLORIO, Directeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

M. RUCKEBUSCH, Prof. à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU VIGUIER

6, rue Ninau, 6

—

1971

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur ..... M. FLORIO
Directeurs Honoraires .. MM. PONS
DARRASPEN

Professeur Honoraire: M. LOMBARD

PERSONNEL ENSEIGNANT

Chaire de Pharmacie et Toxicologie :

Professeur titulaire ..... M. GODFRAIN
Maître-Assistant ..... Mme BURGAT-SACAZE

Pharmacie et Toxicologie

Chaire de Physique et Chimie Biologiques et Médicales :

Professeur titulaire ..... M. RICO
Maître-Assistant Agrégé .. M. LORGUE

Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale

Chaire d'Anatomie des Animaux Domestiques :

Professeur titulaire ..... M. PAVAUX

Anatomie descriptive - Extérieur
Anatomie appliquée - Tératologie

Chaire de Physiologie et Thérapeutique :

Professeur titulaire ..... M. RUCKEBUSCH
Maître-Assistant Agrégé .. M. FARGEAS

Physiologie - Thérapeutique et Pharmacodynamie

Chaire d'Histologie - Anatomie Pathologique :

Professeur titulaire ..... M. VAN HAVERBEKE
Maître de Conférences, non chef de Service, Prof. sans Chaire ..... M. CABANIE

Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique

Chaire d'Hygiène et Industrie des Aliments d'origine animale :

Professeur titulaire ..... M. LABIE
Maître-Assistant ..... M. EECKHOUTTE

Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des denrées alimentaires d'origine animale

Chaire de Parasitologie et Maladies Parasitaires :

Professeur titulaire ..... M. BRIZARD
Maître-Assistant ..... M. DORCHIES

Zoologie appliquée - Parasitologie externe
Parasitologie interne - Clinique

Chaire de Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores :

Professeur titulaire ..... M. FLORIO
Maître de Conférences, non Chef de Service, Prof. sans Chaire ..... M. LESCURE
Maître-Assistant ..... M. GUELFI

Sémiologie et Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores - Législation Vétérinaire et Déontologie Clinique

Chaire de Pathologie Médicale du Bétail et des animaux de basse-cour :

Professeur titulaire ..... M. TOURNUT
Maître de Conférences, non chef de Service, Prof. sans Chaire ..... M. ESPINASSE

Sémiologie et Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour - Clinique
Clinique ambulatoire

Chaire de Pathologie Chirurgicale :

Professeur titulaire ..... N.
Maître de Conférences, Chef de Service ..... M. CAZIEUX

Propédeutique et Sémiologie chirurgicale
Technique chirurgicale - Pathologie chirurgicale
Podologie - Clinique

Chaire de Pathologie de la Reproduction :

Professeur titulaire ..... M. BERTHELON
Maître de Conférences, non Chef de Service, Prof. sans chaire ..... M. ROYAL

Sémiologie et propédeutique
Pathologie de la Reproduction
Obstétrique - Clinique

Chaire de Maladies Contagieuses - Zoonoses - Législation Sanitaire :

Professeur titulaire ..... M. SAURAT
Maître-Assistant ..... M. CHANTAL

Maladies Contagieuses - Zoonoses
Législation Sanitaire

Chaire de Pathologie Générale - Microbiologie - Immunologie :

Professeur titulaire ..... M. LAUTIE

Microbiologie - Immunologie
Pathologie Générale

Chaire de Zootechnie et Economie Rurale :

Professeur titulaire ..... M. QUEINNEC
Maître-Assistant ..... M. DARRE

Ethnologie - Génétique appliquée - Hygiène Générale
Zootechnie - Elevage - Economie Générale et des productions animales

Chaire d'Alimentation :

Professeur titulaire ..... M. FALIU
Maître-Assistant Agrégé .. M. GRIESS

Botanique appliquée et Bromatologie
Agronomie - Alimentation

COURS COMPLEMENTAIRES
CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Antibiothérapie des Maladies infectieuses ..... M. MONNIER
Aspect médical des Zoonoses ..... M. ARMENGAUD
Energétique ..... M. LABOUCHE
Initiation à l'informatique biomédicale ..... M. FERNET
Agronomie ..... M. COMBRET
Métabolismes ..... M. RAYNAUD

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

UNIV. LEIDEN BIBL.

A MES PARENTS

Pour lesquels la soutenance de cette thèse doit marquer la fin de lourds sacrifices qu'ils se sont imposés pour assurer mes études.

Avec ma profonde affection et toute ma reconnaissance.

A MON FRERE ET SA FAMILLE

Qui ont su guider et orienter mes études et à qui je dois de connatre le métier de vétérinaire.

A MA SŒUR

A MES AMIS

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. RUFFIE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse.

Hommage respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FLORIO

Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Ordre National du Mérite.

Qui par ses conseils éclairés nous a guidé dans l'élaboration de ce travail et a mis avec beaucoup de bienveillance son laboratoire à notre disposition.

Hommage respectueux.

MONSIEUR RUCKEBUSCH

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui a accepté de siéger à notre jury de thèse.

Notre sincère reconnaissance.

A MONSIEUR GUELFI

Maitre assistant à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Nous sommes heureux de pouvoir traduire ici l'assurance de notre gratitude.

A TOUS MES MAITRES

INTRODUCTION

Les troubles de l'hémostase, très fréquents et bien connus chez le chien, sont encore trop souvent mal identifiés dans le cadre de la pratique journalière. Il en résulte la mise en œuvre d'un traitement mal adapté.

Devant la nécessité d'intervenir de manière précise et efficace, il nous a semblé intéressant de faire le point, en dégageant les tests d'hémostase qui, de manière simple, apporteront au clinicien le maximum d'information.

Nous avons dans ce but, divisé notre travail en trois parties : après un rappel concernant la physiologie de l'hémostase se limitant aux notions de base, nous envisagerons les principaux tests dans leur principe et leur réalisation pratique; enfin, à la lumière de quelques exemples cliniques illustrant les troubles les plus fréquents, nous verrons la démarche logique qui dicte le choix des tests et qui aboutit à l'identification précise de la perturbation responsable de l'hémorragie.

Précisons que la surveillance des traitements à base d'anticoagulants (antivitamines K, héparine) ne fera pas l'objet d'une étude particulière étant donné leur utilisation restreinte en pathologie canine, mais que les éléments nécessaires à la mise en œuvre de cette surveillance pourront être en partie reconstitués à partir des données concernant le principe des tests et la pathologie.

I. — PHYSIOLOGIE DE L'HÉMOSTASE

Définition de l'hémostase.

L'hémostase est un phénomène physiologique ou provoqué qui arrête l'hémorragie. L'ensemble de ses mécanismes aboutissent à maintenir le sang en circulation dans le système vasculaire.

Il est classique de distinguer 3 *temps principaux :*

1. *L'hémostase primaire* qui conduit à l'arrêt du saignement après le traumatisme d'un petit vaisseau. On peut dégager différentes séquences de ce processus :

— adhésion rapide des plaquettes aux fibres conjonctives (collagène) au niveau de la plaie vasculaire,

— agrégation des plaquettes entre elles, réversible, formant un premier trombus lâche, perméable,

— métamorphose visqueuse des plaquettes, modification irréversible des plaquettes agrégées et formation du clou plaquettaire de Hayem.

L'ensemble des modifications des plaquettes est groupé sous le nom d'hémostase primaire.

2. *La coagulation du plasma* avec formation de fibrine renforçant le clou hémostatique et aboutissant à la formation du caillot, celui-ci se rétractant ensuite.

3. *La fibrinolyse* qui est l'activation d'un complexe enzymatique fibrinolytique aboutissant à la lyse du caillot après qu'il ait joué son rôle.

Ces différentes phases sont en réalité intriquées et seule l'étude des différents facteurs intervenant dans l'hémostase nous permettra d'entrevoir la chronologie des phénomènes.

A. — L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

Un grand nombre de facteurs interviennent dans l'hémostase primaire,

Après la section du vaisseau se produit une vasoconstriction. Sa valeur serait de 30 % du diamètre originel du vaisseau. Ceci est surtout observé sur les vaisseaux micoscopiques ou de faible calibre.

Les plaquettes adhèrent immédiatement à la plaie vasculaire et aux fibres sous endothéliales du tissu conjonctif lésé, phénomène sans doute purement physique et en rapport avec la charge électro-statique.

L'agrégation des plaquettes entre elles dépend de l'ADP (adénosine diphosphate) libérée à partir des hématies, des cellules endothéliales lésées et surtout des plaquettes elles-mêmes.

Dans un premier temps l'agrégation est réversible; puis sous l'effet de la thrombine contenue dans l'atmosphère périplaquettaire elle devient irréversible (métamorphose visqueuse) et aboutit à la formation du clou hémostatique de Hayem.

Ces phénomènes d'adhésion et d'agrégation des plaquettes s'accompagnent d'une disponibilité du facteur 3 plaquettaire, d'une activation du facteur XII (facteur Hageman).

La fin de ce processus corespond à l'arrêt du saignement. Le clou hémostatique va ensuite être renforcé par la formation de fibrine résultant des phénomènes de coagulation plasmatique proprement dite.

Le temps de saignement, dont on exposera les modalités par la suite, mesure globalement les différentes séquences de l'hémostase primaire et ne dépend donc que d'elle.

B. — LA COAGULATION PLASMATIQUE.

On distingue trois phases décrites comme successives mais en réalité intriquées : la tromboplastinoformation, la thrombinoformation, la fibrinoformation.

1. *La thromboplastinoformation :*

Il s'agit d'une longue chaîne de réactions enzymatiques

conduisant à la formation de thromboplastine plasmatique active ou prothrombine susceptible de transformer directement la prothrombine en thrombine. Thrombine qui, par une action protéolytique, induit la transformation du fibrinogène en fibrine.

La formation de thromboplastine plasmatique dépend d'un grand nombre de facteurs définis et identifiés (tableau I), en tant que protéïnes plasmatiques, par certains critères biologiques et par des affections constitutionnelles se traduisant chez l'homme par un déficit congénital d'intensité variable en facteur XII, XI, IX, VIII, X, VII ou V, ainsi qu'un facteur plaquettaire, le facteur 3 plaquettaire libéré et rendu disponible lors de l'hémostase primaire.

La formation de thromboplastine active se fait par deux voies différentes : la voie intrinsèque ou endogène — la voie extrinsèque ou exogène.

In vivo, les deux systèmes *exo* et *endo* sont nécessaires à l'hémostase.

— *le système endogène* fait appel à des facteurs plasmatiques et au facteur 3 plaquettaire. Il s'agit d'une cascade de réactions enzymatiques où chaque produit activé formé agit comme une enzyme pour activer la pro-enzyme suivante. Ces différentes réactions sont résumées dans le tableau III (schéma de la coagulation).

C'est la phase la plus longue de la coagulation qui correspond *in vitro* à la majeure partie du temps de coagulation du sang total.

Les tests effectués sur plasma décalcifié explorent la coagulation plasmatique après que les facteurs XI et XII aient été activés, car le calcium est indispensable pour que IX → IXa, XIa, étant l'activateur de cette réaction.
Ca++

Ces tests seront assez sensibles; ils durent moins de 2 minutes, la première phase d'activation de XII et XI qui dure environ 5 minutes, étant stoppée là où commence à intervenir l'ion calcium. L'adjonction de calcium au plasma fait reprendre le processus enzymatique.

— *le système extrinsèque* plus simple et plus rapide aboutit à la formation de thromboplastine exogène, celle-ci est absente dans le plasma, mais présente inactivée dans les

tissus; certains ont une richesse particulièrement grande en cet élément (cerveau, poumons). La thromboplastine tissulaire ou facteur III se comporterait comme une enzyme, le facteur X étant le substrat; le facteur VII, lui, catalyserait la réaction en augmentant la vitesse de réaction X → Xa. La séquence de la réaction est ensuite la même que pour le système intrinsèque, le phospholipide étant ici d'origine tissulaire.

2. *La trombinoformation :*

La thrombinoformation se résume à la transformation de prothrombine en thrombine sous l'influence de la thromboplastine et en présence de calcium.

La prothrombine est une enzyme protéolytique synthétisée par le foie en présence de Vitamine K.

3. *La fibrinoformation :*

La fibrinoformation est la transformation du fibrinogène en fibrine, protéïne insoluble, en présence de thrombine. On distingue une action protéolytique de la thrombine, libérant deux fibrinopeptides A et B et des hydrates de carbone, et donnant naissance au monomère de fibrine.

La polymérisation du monomère conduisant à la formation de fibrine, soluble dans l'urée (fibrine S). Ce processus est réversible.

La formation de fibrine insoluble dans l'urée se fait par action sur le polymère du facteur XIII ou facteur stabilisateur de la fibrine, en présence de thrombine et de Ca++.

Les inhibiteurs de la fibrinoformation :

Ce sont les antithrombines classées de I à IV. Trois sont physiologiques et envisageables :

L'antithrombine I ou fibrinogène qui absorbe des quantités importantes de thrombine,

L'antithrombine II ou *co-facteur de l'héparine*

Le co-facteur de l'héparine présent dans le plasma serait en réalité la substance décrite sous le nom d'antithrombine III, présente dans le plasma et le sérum normal, capable d'inactiver progressivement la thrombine,

4. *La rétraction du caillot :*

La rétraction du caillot fait suite à la formation de celui-ci.

Cette rétraction s'accompagne normalement d'une certaine exsudation des globules rouges qui se traduit par un culot de sédimentation dans le fond du tube.

C. — LA FIBRINOLYSE

La fibrinolyse constitue l'ensemble des processus conduisant à la lyse ou dissolution du caillot de fibrine, lyse due à l'apparition dans le sang d'une enzyme protélytique : la plasmine.

La plasmine a pour origine un précurseur inactif : le plasminogène, globuline présente dans le sang à l'état normal.

Les activateurs du plasminogène : ils sont nombreux. De leur plus ou moins grande importance dans les tissus ou le sang circulant, dépendra la survie plus ou moins longue du caillot *in vivo,* voire à l'extrême sa formation.

* Activateurs d'origine bactérienne : la streptokinase (SK), produite par les cultures de streptocoques - hémolytiques est l'un des activateurs les mieux connus du plasminogène. Ce n'est pas un activateur physiologique.

La streptokinase réagi avec un pro-activateur plasmatique qui entraîne la formation d'un activateur susceptible de transformer le plasminogène en plasmine.

* Activateurs d'origine tissulaire : ces activateurs sont présents dans de nombreux tissus (méninges, utérus, surrénales, thyroïde, pancréas, prostate, endothélium des veines). Ils sont thermostables et agissent directement sur le plasminogène.

* L'urokinase (UK) : c'est un activateur direct présent dans l'urine; sécrétée par le tissu rénal, elle jouerait un rôle dans la dissolution des dépôts fibrineux au niveaux du rein, et la clearance du fibrinogène *in vivo.*

* Activateurs plasmatiques : après un exercice musculintense, ou une anoxie locale, on met en évidence une activité lytique spontanée chez le sujet normal, activité due aux lysokinases tissulaires.

Les inhibiteurs du plasminogène : on distingue les inhibiteurs de l'activation du plasminogène ou antistreptokinases, acquis et d'origine immunologique après l'utilisation de streptokinase en thérapeutique thrombolytique *in vivo,* et les antiplasmines du plasma et du sérum exerçant une action inhibitrice importante à l'égard de la plasmine.

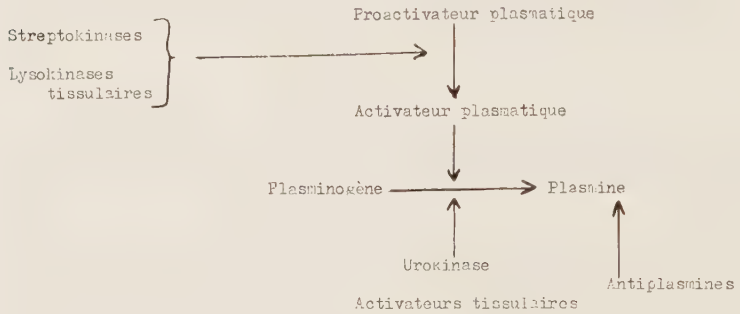

Schéma de la plastinoformation

TABLEAU I

Facteurs de la coagulation — Synonymes
(Nomenclature internationale)

FACTEURS	
I	Fibrinogène
II	Prothrombine
III	Thromboplastine tissulaire
IV	Calcium
V	Proaccélérine
VII	Proconvertine
VIII	Facteur anti-hémophilique A
IX	Facteur anti-hémophilique B
X	Facteur Stuart
XI	Plasma thromboplastin Antécédent (PTA)
XII	Facteur Hageman, facteur contact
XIII	Facteur stabilisateur de la fibrine

— un facteur est d'origine tissulaire : III ou thromboplastine tissulaire.

- un facteur est d'origine plaquettaire : facteur 3 plaquettaire ou FP3 (non énuméré ci-dessus)

— un facteur est d'origine minérale : IV — Ca++

Tous les autres facteurs sont des protéïnes plasmatiques,

Tableau II

CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DES FACTEURS DE LA COAGULATION

1. Des facteurs labiles, se conservant mal dans le plasma, non absorbables par les gels minéraux, et indépendants de la vitamine K.

Ce sont les facteurs VIII et V.

2. Des facteurs stables, adsorbables par les gels minéraux, synthétisés en présence de vitamine K.

Ce sont les facteurs II, VII, IX et X ou fraction P.P.S.B.

3. Des facteurs stables, non adsorbables par les gels minéraux et indépendants de la vitamine K.

Ce sont les facteurs I, XI, XII et XIII.

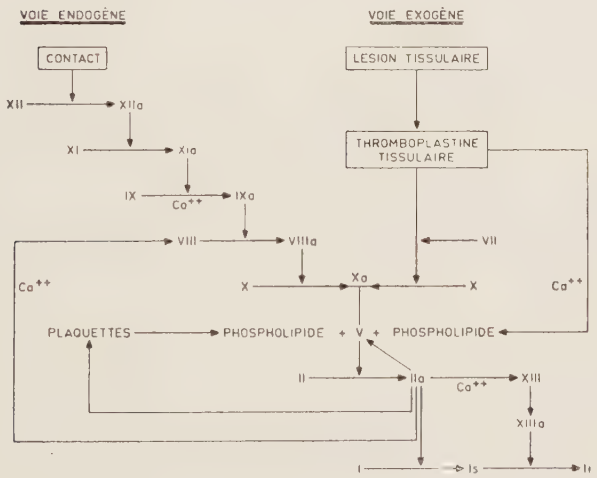

Tableau III

SCHÉMA DE LA COAGULATION (D'APRÈS CAEN, LARRIEU, SAMANA) (1968)

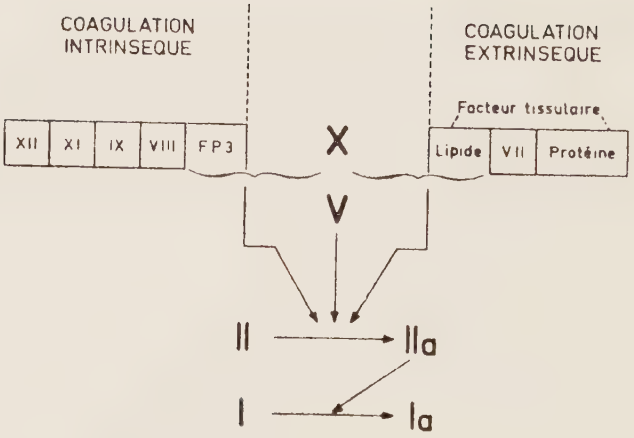

Tableau iv

SCHÉMA SIMPLIFIÉ DE LA COAGULATION

(D'APRÈS CAEN, LARRIEU, SAMANA) (1968)

II. — EXPLORATION DE L'HÉMOSTASE

A. — LE PRÉLÈVEMENT DE SANG

1. *Le matériel :*

— Aiguilles à biseau court d'assez gros calibre, 10 à 12/10 pour un chien de taille moyenne, ajustées de préférence sur une tubulure en matière plastique courte et siliconnée.

— Eventuellement, tube contenant un anticoagulant; des précisions concernant cet anticoagulant seront données avec l'étude des différents tests.

2. *Technique de prélèvement :*

Le prélèvement sera effectué sur l'animal à jeun de préférence.

L'importance du mode de prélèvement est très important et doit être particulièrement soulignée, il faut éviter tout début de coagulation ou d'hémolyse.

Chez le chien, la ponction veineuse se fera sur un membre thoracique, au niveau de l'avant bras; la compression veineuse sera effectuée soit par un aide, soit à l'aide d'un garrot; la ponction doit être faite, au travers de la peau bien tendue.

La veine doit être pénétrée en une seule fois, sans reprise ou formation d'hématome.

La ponction sera effectuée aiguille non montée sur seringue, le sang doit s'écouler très facilement.

Tout prélèvement provenant d'une ponction malaisée doit être rejeté, pour éviter tout début d'hémolyse, ou de coagulation, due à une contamination par les facteurs tissulaires de coagulation.

On éliminera les premières gouttes de sang qui suivent la ponction.

Lorsque le sang est recueilli sur anticoagulant, on assure le mélange et la redissolution de l'anticoagulant par une demi-douzaine de retournements lents et réguliers, sans agiter, sinon on provoque un début d'hémolyse.

Il faut respecter les proportions d'anticoagulants et de sang, celui-ci coulant en tube siliconé jusqu'à un trait repère, la tolérance d'erreur étant de 5 % au maximum. Un tube de 5 ml doit être rempli en moins de 30 secondes.

Lors d'hémoconcentration, de polyglobulie, on recueille un peu plus de sang de façon à respecter la proportion anticoagulant-volume plasmatique. Inversement, lors d'anémies très prononcées, lors d'hématocrites faibles, on prélèvera un peu moins de sang.

Avant tout prélèvement, s'informer si l'animal a été transfusé récemment, si de la vitamine K n'a pas été administrée, de l'héparine ou dérivés coumariniques. Le traitement par la vitamine K par exemple, corrige les déficiences acquises du complexe prothrombique causées par une avitaminose K lors de suspicion d'intoxication par les dérivés coumariniques.

B. — LES PRINCIPAUX TESTS D'EXPLORATION DE L'HÉMOSTASE

1 . *Exploration de l'hémostase primaire :*

a) *Numération des plaquettes :* la numération des plaquettes est réalisée directement en microscopie de phase après lyse des hématies.

— *Matériel et technique :*

On prélève le sang dans un tube en matière plastique, sur Wintrobe. Ou bien, on le prélève à l'oreille après une piqûre franche au vaccinostyle, on élimine la première goutte et l'on prélève la seconde goutte à la pipette de Potain jusqu'à la graduation 2.

On réalise une dilution au 1/200 en aspirant jusqu'au trait 101, la solution de Piette, en imprimant un mouvement de rotation, on agite pour provoquer une lyse complète des hématies.

Solution de Piette :

chlorhydrate de procaïne 3 g

— chlorure de sodium : 0,20 g

— eau distillée : QS 100 ml

Rejeter les deux premières gouttes, puis remplir une cellule de Malassez.

Laisser sédimenter 15 minutes en atmosphère humide (boîte de Pétri, contenant un tampon de coton humide).

Effectuer la numération en faisant varier constamment la vis micro-métrique, les plaquettes apparaissent comme des petits corpuscules réfringents, isolés. Le décompte est fait sur deux bandes de la cellule, soit 20 rectangles, soit 1/5 de mm^3, le nombre n de plaquettes trouvées sera multiplié par 1000 (dilution 1/200, mesuré sur un volume de 1/5). On obtient le nombre n de plaquettes/mm^3.

— *Résultats :*

Chez le chien normal, ce nombre varie entre 250 à 350 000 plaquettes par mm^3.

Cet examen est délicat et difficile surtout lors de la lecture; poussières, stromas d'hématies, bactéries, levures..., gênent le technicien.

Aussi cet examen est-il toujours contrôlé par l'examen d'un frottis de sang coloré au May-Grüwald Giemsa; on notera la densité de répartition des plaquettes, leur morphologie. Les plaquettes sont normalement groupées en amas de 3 à 30 éléments et la méthode ne peut-être que grossièrement quantitative.

b) *Temps de saignement :*

— *Principe :*

Il consiste à mesurer la durée du saignement provoqué par une incision horizontale, à l'aide d'un vaccinostyle, à l'intérieur de la conque auriculaire.

— *Technique :*

La peau est désinfecté à l'éther, mais pas à l'alcool. On laisse sécher une ou deux minutes, puis on incise franchement sur une longueur de 1 cm et une profondeur de 1 mm.

Le chronomètre est déclenché aussitôt l'incision pratiquée. On laisse le sang s'écouler. Toutes les 30 secondes, on recueille le sang qui s'écoule avec un buvard qui ne doit pas entrer en contact avec la plaie.

Normalement, au début de la deuxième minute la tache

de sang sur le buvard doit mesurer 0,5 à 1 cm de diamètre. Les taches diminuent ensuite rapidement de diamètre et d'intensité.

On arrête le chronomètre lorsque le sang ne s'écoule plus et ne tache plus le buvard.

— *Résultats :*

Les temps de saignements normaux sont :

— pour le chat : 3 à 5 minutes;
— pour le chien : 3 à 10 minutes.

Tout temps supérieur à 10 minutes sera considéré comme un allongement du temps de saignement. De 8 à 10 minutes, on aura intérêt à recommencer à l'autre oreille.

— *Inconvénients et causes d'erreur :*

Si l'incision est trop profonde, on intéresse un vaisseau de diamètre important, l'allongement du temps de saignement n'est plus significatif, car on mesure alors la durée de la coagulation; le temps de saignement, lui, ne mesure que la durée de l'hémostase primaire, c'est-à-dire ne fait par intervenir les facteurs de la coagulation.

L'interprétation de ce test est difficile sur les animaux anémiés, en particulier chez le chat.

Précisons que la prise préalable de salicylés chez l'homme allonge le temps de saignement.

c) *Test de rétractibilité du caillot :*

— *Principe :*

La rétraction du caillot nécessite outre des plaquettes normales, une structure normale du caillot de fibrine.

Caen (4) utilise ce test pour explorer l'hémostase primaire chez l'homme. En effet, les plaquettes doivent être normales, car ce sont elles qui, grâce à une protéïne contractile spécifique, la thrombosthénine, assurent la rétraction.

— *Technique :*

Le sang est prélevé sans anticoagulant dans un tube à hémolyse et placé au bain-marie à 37° C pendant 4 heures. A la 4e heure, on apprécie qualitativement la rétraction du caillot de 0 à + + + ou la quantité de sérum exsudé.

— *Résultats :*

La rétraction appréciée par l'opérateur de 0 à + + + est fonction du chiffre des plaquettes, du taux de fibrinogène et de l'hématocrite.

La rétraction, lente chez le chien, s'accompagne d'une exsudation des globules rouges, sédimentant au fond du tube et qu'il ne faudra pas confondre avec une fibrinolyse.

Lors d'hyperfibrinémie, la rétraction du caillot peut être nulle et inversement lors d'hypofibrinémie, il existe une hyperrétractibilité du caillot.

Les polyglobulies avec exsudation importante peuvent simuler une fibrinolyse. En cas d'anémie, il existe une fausse hyperrétractibilité.

2. *Exploration de la coagulation plasmatique :*

— *Le matériel nécessaire :*

— tubes à hémolyse : ceux-ci au choix du clinicien, doivent rester identiques pour tous les tests successifs réalisés. Des tubes de 11 mm de diamètre intérieur en verre ordinaire épais sont communément employés.

— pipettes : ce sont des pipettes à écoulement total graduées à 0,1 ml, 0,2 ml, 0,5 ml, 1 ml.

Les pipettes siliconnées doivent être employées chaque fois que l'on étudie les fonctions plaquettaires et les facteurs XII, XI, IX, VIII.

— bain marie (37°), chronomètre, crochet de verre.

Le nettoyage de la verrerie :

Ceci est très important et peut avoir une influence sur la qualité des résultats.

— laver à l'eau ordinaire (tubes et matériel de prélèvement) additionnée d'un agent mouillant (Teepol).

— rincer à l'eau ordinaire, puis à l'eau javelisée.

— rincer au robinet et faire tremper dans un mélange sulfo-chromique toute la nuit.

— faire égoutter sur papier filtre après un dernier rincage à l'eau.

— Les *réactifs :*

— Solution de Wintrobe *:* le sang sera recueilli sur un mélange d'oxalate desséché ou liquide.

Solution de Wintrobe :

— oxalate d'ammonium : 12 g
— oxalate de potassium : 8 g
— eau : QS 100 ml

Les temps obtenus avec les plasmas citratés sont habituellement plus courts, d'où la nécessité d'employer le même anticoagulant pour le prélèvement du témoin et celui du malade.

— Solution récalcifiante : solution préparée extemporanément à M/40, ceci après dilution au 1/40 d'une solution mère titrant 11,10 g de Cl_2 Ca anhydre par litre d'eau distillée.

La solution obtenue est conservable 2 à 3 jours à 4° C.

— Réactifs biologiques : nous avons utilisé au cours de cette étude des réactifs du commerce : hémoréactifs Stago (Laboratoire Stago), ainsi que la thromboplastine commerciale calcifiée lyophilisée Mérieux.

a) *Temps de coagulation :*

— *Principe :*

C'est le temps nécessaire à la coagulation du sang *in vitro*, généralement au contact d'une surface mouillable.

— *Technique :*

Le sang est prélevé directement dans deux tubes à hémolyse. On déclenche le chronomètre au moment où le sang pénètre dans les tubes.

Les teux tubes contenant 2 ml de sang sont placés au bain-marie à 37° C.

On incline le premier tube à 45° toutes les 30 secondes. Tant que le niveau du sang dans le tube reste horizontal, le sang n'a pas coagulé. On arrête le chronomètre lorsque ce niveau reste horizontal, après inclinaison, et lorsqu'il y a absence d'écoulement après retournement du tube.

On examine alors le second tube de la même façon. Les tubes sont laissés au bain-marie et pourront être utilisés pour la mesure de la rétraction du caillot et de la consommation de prothrombine.

Ce temps mesurant la coagubilité globale est peu précis; on lui préfèrera le temps de Howell.

b) *Temps de Howell :*

— *Principe :*

C'est le temps de coagulation d'un plasma décalcifié, placé au bain-marie à 37° C auquel on ajoute du calcium.

Ce test bien qu'explorant la coagulabilité globale est plus sensible que le temps de coagulation, les temps de coagulation étant beaucoup plus courts.

— *Technique :*

Le sang est recueilli sur mélange de Wintrobe.

Dans un tube à hémolyse placé au bain-marie à 37° C, ajouter à 0,5 ml de plasma, 0,5 ml de solution calcique (chlorure de calcium M/40) ; on déclenche le chronomètre dès l'introduction de la solution récalcifiante.

On agite pour assurer un bon mélange. On attend 30 secondes, puis on incline le tube à 45° toutes les 15 secondes jusqu'au moment où le niveau du mélange ne reste plus horizontal. On arrête alors le chronomètre.

— *Résultats :*

Chez le chien normal, le temps de Howell varie entre 45 secondes et 1 minute 15 secondes. Si au bout de 8 minutes, la coagulation du plasma n'est pas survenue, on note : temps de Howell $>$ 8 minutes.

c) *Temps de Quick :*

— *Principe :*

Il s'agit du temps de coagulation d'un plasma décalcifié auquel on ajoute de la thromboplastine tissulaire calcique.

Le temps de Quick désigné autrefois comme « taux de prothrombine », mesure en réalité la formation de thrombine à partir de la prothrombine en présence de facteurs V, VII et X. C'est donc un test d'étude de la thromboplastinoformation exogène (voir schéma de la coagulation).

Ce test explore donc globalement les facteurs II, X, VII et V. Les facteurs II, X et VII sont synthétisés par le foie en présence de vitamine K. Les facteurs V et I sont également synthétisés par l'hépatocyte mais ne dépendent pas de la vitamine K.

Le facteur IX synthétisé par le foie et dépendant de la vitamine K n'est pas exploré par cette méthode; c'est un facteur de la thromboplastinoformation endogène.

— Technique :

Nous utilisons la technique suivante :

Le sang est prélevé sur mélange de Wintrobe.

Le plasma est obtenu par sédimentation ou par centrifugation (1500 tours par minute pendant 3 minutes).

La thromboplastine utilisée est la thromboplastine commerciale calcifiée lyophilisée Mérieux.

Avec une pipette de précision, on prélève 0,1 ml de plasma que l'on met dans un tube à hémolyse au bain-marie à 37° C. Après 2 minutes nécessaire à l'équilibre thermique, on ajoute très rapidement 0,2 ml de tromboplastine calcique, en déclenchant le chronomètre.

La lecture se fait à l'aide d'un petit crochet de verre effectuant un mouvement de crochetage permanent dans le mélange, de façon à saisir le caillot au moment exact où il se forme; le caillot est alors déplacé par le crochet et visualisé.

Le chronomètre est arrêté à l'instant précis où l'on voit le caillot déplacé par le crochet. On effectuera 3 temps de Quick successifs pour diminuer les risques d'erreur.

— *Résultats :*

Pour les plasmas témoins de chien, les temps de Quick obtenus par la méthode décrite ci-dessus vont de 6" 5 à 8" 5.

En effectuant des dilutions du plasma on peut déterminer un résultat exprimé en pourcentages d'activité par rapport à la normale.

On prépare différentes dilutions (1/2 - 1/3 - 1/4 - 1/5 - 1/6) du plasma témoin. Le temps de Quick correspondant aux différentes dilutions est effectué. En ordonnées, sur papier millimétrique, on porte les temps de coagulation en secondes; en abcisses, les pourcentages d'activité correspondant aux dilutions. L'activité est de 100 % à dilution 0. L'activité est de 50 % à dilution 1/2. La courbe ainsi obtenue est une courbe témoin d'étalonnage et a une allure hyperbolique.

Si l'on porte en abcisses l'inverse des dilutions, on obtient une droite de pente caractéristique. Trois dilutions suffisent pour l'établir.

Le délai entre le prélèvement et le test doit être de 1 à 2 heures, mais pas supérieur à 4 heures, les facteurs V et VIII étant labiles.

Ce test doit être effectué dans les mêmes conditions; en particulier, la thromboplastine utilisée doit avoir la même activité. L'anticoagulant doit également être toujours le même.

Si le temps de QUICK est allongé on effectue un temps de thrombine (voir plus loin) afin de s'assurer que le fibrinogène est normal. Ensuite, pour une meilleure interprétation, on effectue un dosage différentiel des divers éléments du complexe prothrombique.

d) *Dosages différentiels des facteurs II, V, VII et X :*

— *Principe :*

Lorsque l'on ajoute à un plasma décalcifié, un plasma artificiel contenant tous les facteurs de la thromboplastinoformation exogène, à l'exception de celui que l'on veut doser dans le plasma à tester, le temps de coagulation du plasma en présence de thromboplastine tissulaire calcique est directement proportionnel au taux de ce facteur.

— *Technique :*

Dans ce cas, elle est identique à celle utilisée pour effectuer le temps de QUICK.

Le plasma ici sera dilué au 1/10 dans la solution tampon de MICHAELIS (pH : 7,35).

Dans un tube à hémolyse à 37° C introduire 0,1 ml du plasma réactif, 0,1 ml du plasma à tester dilué au 1/10. Attendre une minute pour assurer l'équilibre thermique, ajouter rapidement 0,2 ml de thromboplastine calcique en déclenchant le chronomètre.

On effectuera plusieurs tests sur le plasma à tester et sur le plasma témoin.

Les facteurs VII et X seront étudiés simultanément lors des tests les plus classiques. Le plasma artificiel utilisé provient en effet d'un plasma ne contenant plus la fraction adsorbable (P.P.S.B.) auquel on ajoute du sérum (contenant les facteurs VII et X non consommés).

— *Résultats :*

Chez le chien normal, nous obtenons les temps suivants :

— dosage du facteur II : 10" à 11"5
— dosage du facteur V : 11" à 12"
— dosage des facteurs VII et X : 12"5 à 14"5

Le dosage différentiel du facteur X peut se faire par le temps de Stypven, qui est un temps de coagulation obtenu à partir d'une tromboplastine isolée du venin de vipère, dont l'activation ne nécessite pas l'intervention du facteur VII.

e) *Test de consommation de prothrombine :*

— *Principe :*

Au cours de la coagulation, la prothrombine est transformée totalement en thrombine sous l'influence de la thromboplastine plasmatique. S'il existe une anomalie dans la thromboplastinoformation endogène, la prothrombine ne sera pas entièrement consommée et sera retrouvée dans le sérum, en quantité proportionnelle à l'importance du déficit.

— *Technique :*

On peut utiliser le sang recueilli pour l'étude du temps de coagulation, laissé au bain-marie pendant 4 heures. Le sérum ne contient plus de thrombine (inhibée par les antithrombines) mais, contient les facteurs VII et X non consommés; le facteur V existe à un taux très faible mais suffisant. Pour provoquer une éventuelle coagulation de ce sérum, qui ne dépendra que de la prothrombine résiduelle, il suffit d'ajouter de la thromboplastine tissulaire et du fibrinogène.

Dans un tube à hémolyse à 37° C, introduire 0,1 ml de sérum et 0,1 ml de thromboplastine pure (Stago). Attendre 30 secondes, ajouter 0,2 ml de fibrinogène en déclenchant le chronomètre. Utiliser un crochet de verre pour mettre en évidence la formation éventuelle d'un caillot de fibrine.

— *Résultats :*

Normalement, le temps de coagulation est supérieur à 2 minutes. Si la prothrombine n'est pas consommée entièrement le temps est inférieur à 2 minutes.

Ce test ne peut être valablement interprété que si le taux des facteurs V, VII et X est normal. Il ne sera réalisé

dans les cas d'allongement du temps de Howell que si le temps de Quick est normal.

f) *Temps de thrombine :*

Ce test explore le fibrinoformation à l'exception du facteur XIII.

— *Principe :*

C'est le temps de coagulation d'un plasma décalcifié dans lequel on ajoute de la thrombine.

— *Technique :*

A 0,2 ml de plasma décalcifié, placés dans un tube à hémolyse à 37° C, on ajoute (après une minute d'équilibre thermique), 0,2 ml d'une solution de thrombine (thrombozyme Stago), en déclenchant de chronomètre. Le caillot est repéré et retiré à l'aide d'un crochet de verre.

— Résultats :

La thrombine utilisée est diluée en solution tampon au 1/20 et permet d'obtenir avec des plasmas témoins des temps allant de 25 à 30 secondes.

Lorsque le temps de thrombine est allongé, le laboratoire effectue des corrections :

— d'une part en ajoutant du fibrinogène : le temps de thrombine sera corrigé dans le cas d'un déficit en fibrinogène,

— d'autre part, en ajoutant des dilutions de protamine : le temps de thrombine sera corrigé dans les cas où l'allongement est dû à la présence d'héparine.

g) *Thrombo-elastographie.*

Cette technique demande un matériel assez complexe et n'est pas d'un intérêt majeur; son seul avantage est de mettre en évidence les hypercoagulabilités.

3. *Exploration de la fibrinolyse :*

a) *Lyse sur sang total :*

— *Principe :*

Le temps de lyse d'un caillot de sang total est la méthode de mesure la plus simple de l'activité fibrinolytique globale.

— *Technique :*

On recueille 2 ml de sang veineux sans anticoagulant dans deux tubes à hémolyse.

Les tubes sont bouchés avec un tampon de coton, et laissés au bain-marie à 37° C.

L'évolution du caillot est surveillée régulièrement. Le temps de lyse du caillot correspond au temps écoulé entre la formation du caillot et sa dissolution complète.

— *Résultats :*

Le temps de lyse du caillot de sang total est supérieur à 72 heures.

Il est de une à quelques heures dans les cas de fibrinolyse aiguës.

b) *Lyse du caillot plasmatique :*

— *Principe :*

C'est le temps de lyse d'un caillot de fibrine provenant d'un temps de Howell.

La dilution du plasma par la solution récalcifiante favorise le phénomène de fibrinolyse. Cette méthose est légèrement plus sensible que le temps de lyse sur sang total.

— *Technique :*

Dans un tube à hémolyse à 37° C, introduire 0,5 ml de plasma puis 0,5 ml de solution calcique ($CaCl_2$ à M/40).

On vérifie la coagulation et on laisse les tubes obturés par un tampon de coton, au bain-marie à 37° C. On surveille jusqu'à redissolution complète.

— *Résultats :*

Le temps de lyse du caillot est supérieur à 48 heures.

Il est inférieur à 24 heures dans les fibrinolyses subaigues.

En cas de fibrinolyse aiguë, le plasma est incoagulable par absence de fibrinogène.

Notons que toute contamination bactérienne peut induire une lyse artificielle.

III. — CHOIX ET INTERPRETATION

A. — SCHEMA GLOBAL D'INTERPRETATION

Le but des tests est de faire le bilan de l'hémostase chez un animal qui présente cliniquement des symptômes faisant penser à un trouble de l'hémostase (pétéchies, ecchymoses, hématomes, épistaxis, hématurie, mœlena, saignement divers, anémie d'étiologie mal définie).

Dans un premier temps on réalise un *temps de Quick, puis un temps de Howell.*

Plusieurs cas sont envisageables :

1er cas : temps de Quick et temps de Howell normaux. Les troubles sont indépendants des facteurs de la coagulation. Il faut penser à une fragilité capillaire par exemple.

2e cas : temps de Quick allongé et temps de Howell normal.

Cette éventualité est rarement rencontrée.

Il est inutile de réaliser un temps de thrombine, le fibrinogène n'est pas en cause.

Il faut effectuer les dosages différentiels des facteurs du complexe prothrombinique (facteurs II, V, et surtout VII et X).

3e cas : temps de Quick allongé et temps de Howell allongé.

Il faut rechercher le temps de thrombine et effectuer des corrections à l'aide de fibrinogène (avec du plasma témoin) et de protamine. Eventuellement, faire les dosages différentiels et étudier l'évolution du caillot.

4e cas : temps de Quick normal et temps de Howell allongé.

Il faut effectuer un test de consommation de prothrom-

bine. Faire une étude des plaquettes (examen d'un frottis sanguin, numération).

B. — DONNÉES PARTICULIÈRES RELATIVES AUX TROUBLES LES PLUS FRÉQUEMMENT RENCONTRÉS

A la lumière d'exemples cliniques concernant des cas typiques de troubles de l'hémostase par hypocoagulatibilité, nous allons dégager la démarche logique qui permet de sélectionner certains tests, d'en écarter d'autres, pour finalement aboutir au diagnostic.

Nous envisagerons successivement : une intoxication par le dicoumarol (antivitamine K), une thrombopénie, une fibrinolyse et quelques exemples de troubles hépatiques. Plus succintement, nous donnerons les éléments nécessaires au diagnostic de la présence d'héparine circulante et des hémophilies.

1. *Absorption de dicoumarol* (Antivitamine K) :

Un chien âgé de 5 ans, faisant partie d'une meute, est présenté par son propriétaire le 27 février 1970; celui-ci suspecte une intoxication.

Quatre chiens de cette meute sont morts les jours précédents. Tous ces chiens présentaient des hémorragies.

Le jour de l'examen, l'animal est très abattu, ses muqueuses sont blanc porcelaine; on note une épistaxis et des hémorragies sous-cutanées volumineuses et étendues.

Un prélèvement de sang est effectué.

Test d'hémostase :

— Temps de Quick : > 1 minute (témoin 7"2)
— temps de Howell : > 6 minutes (témoin 1'15)
— temps de thrombine : 28" (témoin 26").

Interprétation :

Le temps de Quick est allongé ainsi que le temps de Howell; le temps de thrombine normal montre qu'il ne s'agit pas d'un trouble intéressant le fibrinogène. Il faut donc réaliser des dosages différentiels :

— facteur II : > 1' (témoin 10"5)
— facteur VII + X : > 1' (témoin 11"5)
— facteur V : 12"5 (témoin 11"5)

Ce sont eux qui, ici, apportent le dernier élément nécessaire au diagnostic : seul le facteur V, synthétisé au niveau de foie, mais ne dépendant pas de la vitamine K, est à un taux normal. Il s'agit donc de l'action d'une antivitamine K, confirmée par l'allongement du temps de Howell qui dépend des facteurs IX, X et II, synthétisés en présence de vitamine K.

L'animal n'a pas survécu plus de 24 heures et aucun traitement n'a été possible.

A l'autopsie, on note des lésions hémorragiques diverses, hémorragies dans le tissu conjonctif sous-cutané dès l'ouverture du cadavre, des hématomes musculaires, un hémothorax.

Dans ce cas précis, le diagnostic n'a pas permis, par un traitement spécifique, la guérison de l'animal, mais celui-ci, fondé sur des bases biologiques solides, aurait été un élément important si le propriétaire avait porté plainte.

On observe fréquemment des intoxications par le dicoumarol chez le chien (absorption de raticides à base de coumariques très employés de nos jours) mais l'absorption de dicoumarol est souvent moins massive et le syndrôme hémorragique plus discret.

Le temps de Quick est allongé, le facteur V normal.

Le temps de Howell est peu allongé, car beaucoup moins sensible et plus global que le temps de Quick. Une variation de durée sur un temps de base de 7 à 8" est plus facile à remarquer et à interpréter qu'une variation intervenant sur un temps de base de 45" à 1'15" (temps de Howell).

2. *Thrombopénie.*

Une chienne caniche âgée de 6 ans nous est présentée le 5 mai 1970. Cet animal a reçu, un mois auparavant, trois injections de diéthylstilboestrol dans le but de provoquer un avortement.

Quelques jours après les trois injections, le propriétaire notait des ecchymoses sur le ventre, puis la chienne lui a paru abattue; anorexie et épistaxis suivirent.

Nous notons, une asthénie marquée, la température est de 39°5. Du sang rouge, non digéré, souille le thermomètre; les narines sont obstruées par du sang coagulé. Nous net-

toyons les narines et constatons que les mouvements respiratoires demeurent amples et rapides. les muqueuses buccale et oculaire sont blanches; quelques pétéchies sont visibles sur la muqueuse buccale. Le choc apexien est fort et contraste avec le pouls qui est faible, à peine palpable. Une tachycardie (120 contractions par minute), une forte intensité des bruits sont notés à l'auscultation du cœur.

Tous ces symptômes sont caractéristiques d'une anémie intense.

Nous prélevons 4 ml de sang veineux sur WINTROBE desséché au lieu de 5 qui normalement doivent être recueillis, car l'anticoagulant serait en trop faible quantité par rapport au volume plasmatique.

Nous isolons 1 ml de sang destiné ' une numération des éléments figurés du sang.

Le temps de QUICK est de 9"2 (témoin 8"). Il est inutile d'effectuer des dosages différentiels, ainsi que le temps de thrombine.

Le temps de HOWELL est de 5'30" (témoin 1') ; il est donc très allongé.

Devant cette opposition entre le temps de QUICK et le temps de HOWELL, nous pensons à une thrombopénie.

L'hémophilie est à rejeter devant le tableau clinique.

Nous effectuons une numération plaquettaire qui nous donne : 35 000 plaquettes/mm^3. Il y a donc une thrombopénie importante responsable des hémorragies. Un temps de consommation de prothrombine aurait pu également être demandé.

Il reste à préciser l'étiologie de cette thrombopénie.

Y-a-t-il défaut de production ou destruction des plaquettes ?

Sur un frottis coloré au May-Grunwald et Giemsa, peu de plaquettes sont observées ainsi que l'absence d'anisocytose et de polychromatophilie. La formule leucocytaire et la numération des globules blancs, nous donne : 800 leucocytes/mm^3, avec 99 % de lymphocytes et 1 % de monocytes. Ceci nous montre que le trouble se situe vraisemblablement au niveau de la moelle osseuse qui ne fabrique ni plaquettes,

ni globules rouges, ni polynucléaires. Cette hypothèse est renforcée par l'examen d'un frottis de sang coloré au bleu de crézyl brillant (1 réticulocyte pour 1000 globules rouges) et confirmée par le myélogramme qui montre une moelle désertique avec : 4 % de polynucléaires neutrophiles, 2 % d'éosinophiles, 11 % d'érythroblastes polychromatophiles, 4 % d'érythroblastes acidophiles, 77 % de lymphocytes, 1 % de monocytes, 1 % de plasmocytes; 3 % des lymphocytes ont un cytoplasme hyperbasophile.

Il s'agit donc d'une aplasie médullaire intéressant toutes les lignées.

Le pronostic est donc très défavorable. Quelle est l'étiologie de cette panmyélopénie ? L'aplasie semble être due à l'injection d'œstrogène retard. Un cas semblable est mentionné par M. Chamberlain [5], chez un caniche âgé de 10 ans traité depuis deux ans par du stilbœstrol pour une affection prostatique. Mme Queinnec en mentionne plusieurs cas [30].

3. *Fibrinolyse.*

Un chien berger allemand âgé de 5 ans, nous est présenté le 6 avril 1970.

Le propriétaire mentionne que son chien a été renversé six mois auparavant par une automobile, provoquant une traumatisme crânien. Cinq mois après l'accident, l'animal fait une première crise d'épilepsie puis apparaissent des hémorragies gingivales et de la cavité buccale.

On note aussi des hématomes sous-conjonctivaux. Pas d'anémie décelable.

Test d'hémostase effectués :

Temps de Quick : 22" (témoin 7"5) — le caillot formé est très petit.

Temps de Howell : 2'15" (témoin 1') — on note également un caillot de petite taille.

On réalise alors un temps de thrombine qui est supérieur à 1 minute (témoin 28"), donc nettement augmenté. Ce temps de thrombine est corrigé par l'apport de plasma témoin (31"). Il s'agit donc d'un déficit en fibrinogène.

Quelle en est l'origine ? S'agit-il d'une carence vraie en fibrinogène ou dune fibrinolyse ?

Le caillot obtenu après avoir effectué le temps de Howell est conservé à 37°C. Nous notons :

Temps de lyse du caillot plasmatique : 6 heures.

Il y a donc une activité fibrinolytique anormale; nous sommes en présence d'un syndrôme fibrinolytique (fibrinolyse subaiguë) peut-être en relation avec le traumatisme crânien (libération de substances à activité fibrinolytique à partir d'un foyer de tissu nécrosé ?).

Avant le résultat des tests, un traitement général hémostatique et de protection des épithéliums avait été mis en œuvre sans résultat. Une fois l'étiologie découverte l'emploi d'un inhibiteur de la fibrinolyse, l'acide amino-caproïque (Capramol N.D.) à la dose de 2,5 g injecté par voie intra-veineuse, était justifié.

L'amélioration fut nette dès le lendemain de la première injection.

Trois jours après le début du traitement (13 avril 1970), les tests de contrôle donnent les résultats suivants :

Temps de Quick : 16" (témoin 9")

Temps de Howell : 1'

Temps de thrombine : 35" (témoin 28")

Lyse du caillot plasmatique : 24 heures.

Tous les temps se rapprochent très nettement de la normale.

Le 14 avril 1970, arrêt complet des hémorragies.

Mentionnons que la fibrinolyse doit être différenciée de la coagulation intravasculaire disséminée ou C.I.V.D. (voir tableau récapitulatif).

4. *Troubles hépatiques.*

a) *Insuffisance hépato-cellulaire :* l'hépatocyte n'est plus capable d'effectuer la synthèse de certains facteurs de la coagulation (facteurs II, X, VII, IX, V et I). Il en résulte un allongement du temps de Quick et un allongement moins sensible du temps de Howell (facteur IX déprimé).

Au début de l'insuffisance hépatocellulaire, c'est le test dosant l'ensemble facteur X plus facteur VII qui est le plus perturbé, suivi par le test évaluant le facteur II. Les perturbations intéressant le facteur V sont moins nettes, sans doute en raison du phénomène d'activation par la thrombine formée.

Nous obtiendrons par exemple :

Temps de Quick : 11"5

II : 23"

V : 16"

VII + X : 28"

Temps de Howell : normal (ou peu allongé).

Si le trouble s'aggrave, le fibrinogène finit à son tour par diminuer. Le temps de Howell s'allonge alors ainsi que le temps de thrombine.

Lors d'affections hépatiques, le temps de Quick est un test sensible et de réalisation simple permettant de juger de l'intensité de l'atteinte hépato-cellulaire ou de son évolution. Il concourt donc à l'établissement du diagnostic et du pronostic et permet de suivre ou de tester l'efficacité d'un médicament ou d'une thérapeutique.

b) *Rétention biliaire :* (cholostase intra ou extra hépatique).L'allongement des temps de Quick observé au début de l'évolution est dû à une mauvaise absorption de la vitamine K au niveau de l'intestin.

Seul le facteur V reste normal car il ne dépend pas de la vitamine K. L'administration de vitamine K corrige le temps de Quick en deux ou trois jours.

Si l'évolution de l'affection se produit défavorablement, le temps de Quick s'allonge à nouveau, malgré l'administration de vitamine K : il y a alors apparition d'une insuffisance hépato-cellulaire.

5. *Présence d'héparine circulante.*

L'utilisation de l'héparine (antithrombine) est assez rare en médecine canine; son emploi nécessite une surveillance par la réalisation d'un temps de Howell à partir de sang prélevé sur citrate et par la détermination de l'héparinémie (temps de thrombine utilisant des concentrations variables).

En cas de libération dans la circulation d'héparine endogène, on assiste à un tableau biologique caractéristique : temps de Quick allongé, temps de Howell allongé, temps de thrombine allongé, corrigé par l'addition de protamine.

C. — TABLEAU RECAPITULATIF

	Temps de Quick	Temps de Howell	II	VII + X	V	Temps de thrombine	Correction du temps de Thrombine	Divers
Antivitamine K	↟ + + +	↟ +	↟ + + +	↟ + + +	=	=		
Fibrinolyse	↟ + +	↟ + +				↟ + + +	corrigé par l'apport de fibrinogène	Lyse du caillot : rapide
C.I.V.D. (Coagulation intravasculaire disséminée)	↟ + +	↟ + +				↟ + + +	corrigé par l'apport de fibrinogène	Lyse du caillot : normale thrombopénie
Héparine circulante	↟ + + +	↟ + + +				↟ + + +	Corrigé par l'apport de protamine	
Insuffisance Hépato-cellulaire	↟ + +	↟ ±	↟ + +	↟ + + +	↟ ±	= ou ↟ ±	corrigé par l'apport de fibrinogène	
Ictère par Rétention	↟ +	↟ ±	↟ +	↟ +	=	=		
Thrombopénie	=	↟ + +						Numération de plaquettes < 60000/mm3 temps de saignement ↗ Consommation de prothrombine ↙
Hémophilie	=	↟ + +						Plaquettes = normales, temps de saignement normal, consommation de prothrombine ↙

6. *Hémophilies.*

Les hémophilies A et B ne revêtent pas en médecine canine l'importance qu'elles ont en médecine humaine.

Toutefois certains laboratoires pratiquent l'élevage des chiens hémophiles. L'un des éléments recherché est le lieu de synthèse du facteur VIII; la rate serait en partie responsable de cette synthèse. Une vérification simple de cette hypothèse pourrait être effectuée en greffant une rate provenant d'un chien normal sur un chien hémophile.

Le taux de facteur anti-hémophilique (VIII) est plus élevé chez le chien que dans l'espèce humaine.

Lors d'hémophilie chez le chien, on note :
— un temps de Quick normal
— un temps de Howell allongé
— un nombre de plaquettes normal
— un temps de saignement normal.

Les deux derniers tests permettent d'éliminer la thrombopénie, celle-ci provoquant une diminution du nombre de plaquettes et un allongement du temps de saignement.

CONCLUSION

Les méthodes d'exploration de l'hémostase chez le chien, sont calquées sur celles utilisées chez l'homme.

Il convenait de sélectionner des tests simples, faciles à mettre en œuvre, fournissant le maximum de renseignements et adaptés à la pathologie canine.

Nous avons choisi : le temps de saignement, la numération de plaquettes accompagnée de l'examen d'un frottis sanguin, le temps de Howell, le temps de Quick et ses dosages différentiels, le temps de thrombine et ses corrections, la lyse du caillot plasmatique.

La compréhension de ces tests demandait une démonstration pratique que nous avons réalisée par l'étude d'exemples typiques choisis parmi les troubles les plus fréquents.

Ainsi, avons-nous décrit successivement : une intoxication par le dicoumarol, une thrombopénie, un cas de fibrinolyse et les modifications rencontrées au cours des affections hépatiques. Plus brièvement, nous avons indiqué les perturbations caractéristiques de la présence d'héparine circulante et de l'hémophilie.

Une synthèse des éléments biologiques mis en évidence est réalisée dans un tableau récapitulatif.

Nous espérons ainsi avoir montré l'importance de ces investigations souvent indispensables au diagnostic et à l'institution d'une thérapeutique adaptée, et contribuée à la diffusion de méthodes qui aboutissent à l'identification de l'élément défaillant.

Vu : Le Directeur de l'École Vétérinaire
Rapporteur,
R. FLORIO.

Vu : Le Président de la Thèse
J. RUFFIÉ

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 12 mai 1971
Le Président de l'Université
Paul-Sabatier,
LARENG.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bourdoncle B.A. et Doan C.A.
Traitement du purpura thrombopénique idiopathique réfractaire.
Journ. Amer. Vet. Méd. Assoc. 1969, *207,* 2049.

2. Brodey R.S.
Purpura thrombocytopénique.
Conférence clinico-pathologique présentée à l'Ecole de Médecine Vétérinaire. Université de Pennsylvanie.
Journ. Amer. Vet. Med. Assoc. 1964, *144,* 628.

3. Caen J., Larrieu M.J. et Samana M.
L'hémostase. Méthodes d'exploration et diagnostic pratique.
Ed., L'Expansion Scientifique, Paris. 1968.

4. Caen J.
Etude des plaquettes sanguines dans diverses espèces animales. Intérêt dans la thrombogénèse.
Expérimentation animale 1969, *2,* 1, 9.

5. Chamberlain D.M.
Thrombocytopénie causée par hyperoestrogénémie.
Mod. Vét. Pract. 1958, *39,* 4.

6. Chubb L.G. et Long P.L.
Détermination du taux de prothrombine dans le sang des poussins.
The British Veterinary Journ. 1957, *113,* 3, 7.

7. Collet P. et Bacques C.
Essais toxicologiques de deux nouveaux raticides anticoagulants de synthèse.
Bull. Soc. Sc. Vét. et Méd. Comp. Lyon. 1961, *63,*

8. Cummings K.
Control of haemorrhage in canine surgery.
The Brit. Vét. Journ. 1959, *115*, (4), 134.

9. Daver J., Albugues M.J., Queritet A., Messerli P.
Le système inhibiteur de la fibrinolyse.
Rev. Méd. Toulouse 1970, *6*, 157.

10. Dodds W.J.
Current concepts of hereditary coagulation disorders in dogs.
Experimentation animale 1968, *1*, (4), 243.

11. Drieux H.
Pathologie comparée de la coagulation sanguine.
Thérapie 1955, *10*, (2), 240.

12. Dumont J.
Facteurs de l'hémostase.
Feuillets du praticien 1970, *35*, (2), 37.

13. Fabre G.
Contribution à l'étude du temps de Quick chez les animaux domestiques.
Thèse Doc. Vét. Lyon 1958.

14. Fearnley G.R.
Phenformine : médicament fibrionolytique.
Postgrad. Med. Journ. 1968, *44*, 468.

15. Finco D.R. and Low D.G.
Fibrinogen content and fibrinolytic activity of plasma from dogs infected with leptospira canicola.
Amer. Vet. Res. 1968, *29*, 2037.

16. Florio R., Cottereau Ph., Marie Cl. et Marie F.
Sur le « temps de Quick » normal de quelques animaux domestiques.
Bull. Soc. Sc. Vét. et Med. comp. Lyon 1959, (3), 129.

17. Geffroy Y., Geffroy J., Bourreille J., Protais H., Guerbet Y., Parrad B. et Colin R.
Dosage de la prothrombine dans le liquide d'ascite. Intérêt diagnostique.
Pres. Méd. 1968, *76*, (30), 1533.

18. Gianturco R.
Hématurie allergique veineuse, chez un sujet à petite

insuffisance hépatique.
Description d'un cas chez le chien.
Veterinaria, 1956, *197*.

19. Gowing G.M.
Idiopathic thrombocytopenic purpura in the dog.
Journ. Amer. Vet. Méd. Assoc. 1964, *145*, 10, 987.

20. Hugues J.
Acquisitions récentes concernant le rôle et le mécanisme de l'agrégation plaquettaire en physiologie et en pathologie.
Bull. Acad. Royale Méd. Belgique 1969, *9*, 6, 515.

21. Lang G., Pesic R., M^me^ Bach D. et Fontaine R.
La phase d'hypercoagulation qui suit l'arrêt de l'administration de dicoumarol acétate d'éthyle (Tromexane). Etude expérimentale chez le chien.
Pres. Méd. 1961, *69*, 3, 104.

22. Linklater K.A.
Thrombocytopenic purpura.
Vet. Record 1970, *86*, 21, 630.

23. Marie Cl.
Le temps de Quick : test d'insuffisance hépatique chez le chien.
Thèse Doct. Vét. Lyon 1959.

24. Maupin B.
Les plaquettes sanguines des mammifères.
Biol. Méd. 1967, *56*, (2), 143.

25. Meslier A.
La numération des thrombocytes chez le chien.
Thèse Doct. Vét. Lyon 1958.

26. Osbaldiston (G.W.), Stowe (E.C.) et Griffith (P.R.)
Blood coagulation : comparative studies in dogs, cats, horses, and cattle.
Br. Vét. J. 1970, *126*, 512.

27. Picq G.
Le taux de prothrombine chez le chien; son appréciation par la méthode de Quick.
Thèse Doct. Vét. Alfort 1955.

28. Pinkiewicz E.
Les facteurs de la première phase de la coagulation

sanguine chez les chevaux normaux et malades.
Wien. Tierârztl. Mschr. 1961, *48*, 791.

29. Pinkiewicz E.
Recherches comparées sur les valeurs normales des facteurs de coagulation de la première phase (II, fact. V et fact. VII) chez le chien.
Zbl. Veterinärmed. 1961, *8*, 327.

30. M^me^ Queinnec B.
Les prostatites chez le chien.
L'animal de compagnie 1968, (8), 131.

31. Raby C.
Principe du traitement des hypercoagulabilités par une thérapeutique anticoagulante rationnelle.
Pres. méd. 1969, *77*, (1), 17.

32. Rager M.J.R.
Etude critique des tests de coagulation.
Journ. Méd. Chir. Prat. 1970, 145, 7^e^ cahier, Art. 38 918.

33. Vincent D.
Détermination rapide de la fibrinémie.
Pres. Méd. 1962, *70*, (53), 2580.

34. Woodward K.T., Berman A.R., Michaelson S.M. and Ordland L.T.
Plasma, erythrocyte and whole blood volume in the normal beagle.
Amer. J. Vét. Res. 1968, *29*, 1935.

35. Advances in veterinary science, vol 12
Academic press, New York and London, 1968.
Numero special concernant l'hemostase.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.

I. — PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE :

A. — L'hémostase primaire 15

B. — La coagulation plasmatique 16
1) Thromboplastinoformation 16
2) Thromboplastinoformation 18
3) Tibrinoformation 18
4) Rétraction du caillot 19

C. — La fibrinolyse 19

II. — EXPLORATION DE L'HEMOSTASE 23

A. — Le prélèvement de sang 23
1) Matériel 23
2) Technique du prélèvement de sang 23

B. — Principaux tests d'exploration de l'hémostase 24
1) Exploration de l'émostase primaire 24
a) Numération des plaquettes 24
b) Temps de saignement 25
c) Test de rétractibilité du caillot 26
2) Exploration de la coagulation plasmatique 27
a) Temps de coagulation 28
b) Temps de Howell 29
c) Temps de Quick 29
d) Dosage différentiels des facteurs II, V, VII et X 31
e) Test de consommation de prothrombine 32
f) Temps de thrombine 33
g) Thromboelastographie 33
3) Exploration de la fibrinolyse 33
a) Lyse sur sang total 33
b) Lyse du caillot plasmatique 34

III. — CHOIX ET INTERPRETATION DES TESTS D'HEMOSTASE

A. — Schéma global d'interprétation 35

B. — Données particulières relatives aux troubles les plus fréquemment rencontrés 36
1) Absorption de dicoumarol 36
2) Thrombopénie 37
3) Fibrinolyse 39
4) Troubles hépatiques 40
5) Présence d'héparine circulante 41
6) Hémophilie 43

C. — Tableau récapitulatif

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE